



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 15 702.6

Anmeldetag: 07. April 2003

Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,
55218 Ingelheim/DE

Bezeichnung: Verwendung von Arzneimittelkombinationen zur
Behandlung von gutartiger Prostatahyperplasie
oder zur Behandlung von abakterieller Prostatitis

IPC: A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 20. Februar 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Zitzenzier

Verwendung von Arzneimittelkombinationen zur Behandlung von gutartiger Prostatahyperplasie oder zur Behandlung von abakterieller Prostatitis

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Arzneimittelkombination enthaltend die Wirkstoffe Meloxicam und Tamsulosin. Die erfindungsgemäße Kombination eignet sich zur Behandlung von gutartiger Prostatahyperplasie oder zur Behandlung von abakterieller Prostatitis.

Hintergrund der Erfindung

BPH, eine gutartige, nicht krebsartige Vergrößerung der Prostata, ist eine allgemein bekannte Störung bei Männern, die gewöhnlich ab einem Alter von 50 Jahren klinisch offenkundig zu Tage tritt. Etwa 50% aller Männer in einem Alter oberhalb von 50 Jahren und 95% aller Männer oberhalb von 70 Jahren sind davon betroffen.

Bei BPH handelt es sich um einen allgemein fortschreitenden Zustand, der in schwerwiegenderen Fällen die Nierenfunktion gefährden kann und einen chirurgischen Eingriff erforderlich macht. Die Zahl der unbehandelten Patienten beläuft sich weltweit auf über 37 Millionen. Durch die Wucherung der Prostata wird die Harnröhre zusammengedrückt oder verlängert, was Symptome einer Harnleiterblockade verursacht und zum Urinrückstau führen kann.

Die Prostata besteht aus epithelialen Drüsenschläuchen, die in fibromuskuläres Stroma eingebettet sind. Das hyperplastische Wachstum der Prostata beginnt etwa im 30. Lebensjahr in den periurethral gelegenen Drüsenabschnitten, der sogenannten Übergangszone. Neben dem Einfluß des Alterns bilden androgene Hormone einen entscheidenden Wachstumsstimulus in der postpubertären Drüsenvolumenregulation. In

der normalen Prostata wandelt das Enzym 5 α -Reduktase in den Epithelzellen das androgene Hormon Testosteron (T) in Dihydrotestosteron (DHT) um. DHT, ein aktiver androgener prostatistischer Metabolit, bindet an zytoplasmatische Rezeptoren und wird in den Zellkern transportiert, wo es RNA- und Proteinsynthese sowie die Zellreplikation einleitet. Es wird angenommen, dass sich BPH in Antwort auf die Einwirkung von DHT auf die alternde Prostata und auf Veränderungen in den Stroma- und Epithelzellen bildet (Steers, Zorn, *Dis. Mon.*, 41(7):437-497 (1995)).

Altersabhängige Veränderungen hinsichtlich der Serumkonzentrationen des gesamten hormonalen Regelkreises (LH, FSH, SHGB, T und DHT) sowie anderer Hormone, die auf diesen Regelkreis Einfluß nehmen können (Östrogene, Prolaktin, Testosteronderivate), sind als mögliche Ursache untersucht worden. Eine Korrelation zwischen solchen altersabhängigen Hormonveränderungen im Serum und den intraprostatistischen Hormonkonzentrationen fehlt allerdings. Es wird somit deutlich, dass die Prostata für die Regulation des hormonellen Milieus selbst verantwortlich ist.

Mögliche Angriffspunkte für die Steuerung des intraprostatistischen Hormonmilieus sind die 5 α -Reduktase (also der Androgenmetabolismus), die Hormonrezeptorexpression in Epithel und Stroma, Östrogene und andere Hormone. Daneben beeinflussen zahlreiche peptidale Wachstumsfaktoren parakrin oder autokrin den lokalen Stoffwechsel in den verschiedenen Kompartimenten der Drüse, wodurch das Gleichgewicht der Zellkinetik zwischen Proliferation und programmiertem Zelltod verschoben werden kann.

Die klinischen Symptomen von BPH umfassen sowohl blockierende Symptome (z.B. Stocken des Harnstrahls, schwacher oder unterbrochener Strahl, Harnstauung), welche direkt aus der Einengung des Blasenhalbes und der prostatistischen Harnröhre durch die hyperplastische Prostata resultieren, als auch Symptome eines gereizten unteren Harntraktes (z.B. Harnfrequenz, Nykturie, Dysurie, Harndrang, Dranginkontinenz). Unbehandelt kann BPH zu schwerwiegenden Komplikationen der Harnwege und Nieren führen, wie z.B. akute Harnstauung und Hydronephrose (Harnstauniere).

Tamsulosin hydrochlorid ist ein α -Rezeptorenblocker und wird als Monosubstanz zur Behandlung von funktionellen Symptomen der Prostatahyperplasie (BPH) angewendet. Weiterhin wird Tamsulosin hydrochlorid als Monosubstanz auch zur Behandlung der abakteriellen Prostatitis eingesetzt, was durch klinische Studien, zumindest in Subpopulationen, belegt ist.

Die Synthese von Tamsulosin und seinen Säureadditionssalzen wurde erstmals in der europäischen Patentschrift EP 34432 beschrieben, auf die hiermit Bezug genommen wird.

Eine geeignete Retardformulierung ist beispielsweise in der US-Patentschrift Nr. 4,772,475 offenbart, auf die ebenfalls Bezug genommen wird.

Meloxicam oder (4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid) gehört zu den NSAIDs (nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneistoffe). Es ist bekannt für seine antirheumatischen Eigenschaften und wird vom Magen in den Dosen, die für die Therapie erforderlich sind, gut vertragen. Die aktive Substanz und deren Natriumsalz sowie deren N-Methyl-D-glucamin-Salz (Meglumin-Salz) werden in EP 0 002 482 und dessen Gegenstück US-Patent 4,233,299 beschrieben. Die entzündungshemmenden und schmerzlindernden Eigenschaften von Meloxicam machen diese aktive Substanz auch sehr interessant für die Verwendung bei der Schmerztherapie.

Oral verabreichte feste pharmazeutische Präparate mit Meloxicam, aus denen die aktive Substanz rasch freigesetzt und resorbiert wird, sind zuvor beschrieben worden (WO 99/49867), wie auch oral verabreichte Sirupformulierungen (WO 99/49845) und hochkonzentrierte stabile Lösungen (WO 01/97813).

Was den Wirkungsmechanismus betrifft, so wurde festgestellt, dass Meloxicam ein Cyclooxygenase-2 (COX-2)- und Oxidoreduktase-Inhibitor ist.

Meloxicam ist auch aus US-Patentschrift Nr. 6,440,963 für die Behandlung von neuromuskulären Funktionsstörungen des unteren Harntraktes bekannt.

Überraschenderweise ist die erfindungsgemäße Kombination aus Tamsulosin, sein Säureadditionssalz, insbesondere Tamsulosinhydrochlorid, und Meloxicam, dessen

Natriumsalz oder Megluminsalz, insbesondere für die Therapie zur Behandlung der gutartigen Prostatahyperplasie oder zur Behandlung der abakteriellen Prostatitis geeignet.

Die erfindungsgemäße Kombination enthält beide Wirkstoffe in einer Formulierung, die zwischen 0,1 und 1,5 mg Tamsulosinhydrochlorid und zwischen 0,1 und 20 mg Meloxicam, dessen Natrium- oder Meglumin-Salz, enthält. Bevorzugt ist eine feste Arzneimittelkombination mit 0,2 bis 0,8 mg Tamsulosinhydrochlorid und 1 bis 7,5 mg Meloxicam, dessen Natrium- oder Meglumin-Salz. Die Wirkstoffe können oral verabreicht werden.

Geeignete übliche Darreichungsformen sind beispielsweise inerte übliche Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die Wirkstoffe können oral in einer breiten Vielfalt von verschiedenen Dosierungsformen verabreicht werden, beispielsweise können sie zusammen mit verschiedenen pharmazeutisch annehmbaren inerten Trägern in Form von Tabletten, Kapseln, Pastillen, Plätzchen, harten Bonbons, Pulvern, wässrigen Suspensionen, Elixiren, Sirupen und dergleichen formuliert werden. Derartige Träger umfassen beispielsweise feste Verdüner oder Füllstoffe, sterile wässrige Medien und verschiedene nichttoxische organische Lösungsmittel. Zudem können derartige orale Formulierungen auf geeignete Weise mit Hilfe von verschiedenen, üblicherweise für diesen Zweck eingesetzten Agenzien gesüßt und/oder aromatisiert sein. Im allgemeinen sind die Wirkstoffe in solchen oralen Dosierungsformen mit Konzentrationsmengen vorhanden, deren Bereich, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung, von etwa 0.5 Gew.-% bis etwa Gew.-90 % reicht, in Mengen, die ausreichen, um die gewünschten Dosierungseinheiten zu ergeben. Andere geeignete

Dosierungsformen für die Wirkstoffe umfassen Formulierungen zur kontrollierten Freisetzung und Vorrichtungen, die den Fachpersonen auf dem betreffenden Gebiet wohlbekannt sind.

- 5 Bevorzugt ist eine retardierte Formulierung der beiden Wirkstoffe.

Die Erfindung eignet sich auch für die Behandlung der sogenannten „chronisch abakteriellen benignen Prostatahyperplasie“.

- 10 Erfindungsgemäß eignet sich die Kombination beider Wirkstoffe sowohl für die Kurzzeit- als die Langzeit-Therapie der gutartigen Prostatahyperplasie.

- 15 Erfindungsgemäß wird unter dem Begriff Langzeittherapie eine medizinische Anwendung der Kombination beider Wirkstoffe in einer Darreichungsform von mindestens 3 Monaten und länger.

Besonders geeignet erscheint die erfindungsgemäße Kombination zur Behandlung einer besonders vergrößerten Prostata.

Patentansprüche

1. Arzneimittelkombination enthaltend eine Kombination der Wirkstoffe Tamsulosin, oder sein Säureadditionssalz, und Meloxicam, oder dessen Natrium- oder Meglumin-Salz.
5
2. Arzneimittelkombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Tamsulosinhydrochlorid enthält.
- 10 3. Arzneimittelkombination nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie das Natriumsalz von Meloxicam enthält.
4. Arzneimittelkombination nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie das Megluminsalz von Meloxicam enthält.
- 15 5. Arzneimittelkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung von gutartiger Prostatahyperplasie.
- 20 6. Arzneimittelkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung von abakterieller Prostatitis.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Arzneimittelkombination zur Behandlung der gutartigen Prostatahyperplasie (BPH) oder zur Behandlung der abakterieller Prostatitis.